FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

275

ANNÉE 1930

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

CHARLES-ALEXANDRE-ALFRED JUNG

Né à Marcinelle (Belgique), le 28 Octobre 1902

RECHERCHES PHYSIOLOGIQUES

SUR LA

CRÉATINURIE

Influence de Variations expérimentales de l'Equilibre acide-base sur le Rapport entre la Créatine et la Créatinine

---

Président : M. LABBÉ. *Professeur*

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

1930

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

J 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1930

THÈSE

N°.....

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

CHARLES-ALEXANDRE-ALFRED JUNG

Né à Marcinelle (Belgique), le 28 Octobre 1902

RECHERCHES PHYSIOLOGIQUES

SUR LA

CRÉATINURIE

Influence de Variations expérimentales de l'Equilibre acide-base sur le Rapport entre la Créatine et la Créatinine

Président : M. LABBÉ, *Professeur*

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

—

1930

LE DOYEN. . . . . M. ROGER.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE
Anatomie médico chirurgicale et chirurgie expérimentale	CUNÉO.
Physiologie	ROGER
Physique médicale	STROHL
Chimie médicale	DESGREZ
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	N..
Anatomie pathologique	ROUSSY
Histologie	CHAMPY
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LŒPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON
Médecine légale	BALTHAZAR
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Hydrologie, thérapeutique et climatologie	M. VILLARET.
Clinique médicale	CARNOT. BEZANÇON ACHARD. Marcel LABBÉ
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET. HARTMANN. LEJARS. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE.

II. — AGRÉGES EN EXERCICE

MM.	
ALAJOUANINE	Neurologie et psychiatrie.
AUBERTIN	Pathologie médicale
BÉNARD (Henri)	Pathologie médicale.
BINET	Physiologie.
BLANCHETIÈRE	Chimie biologique.
BROCQ	Pathologie chirurgicale.
BRULÉ	Pathologie médicale.
CADENAT	Pathologie chirurgicale.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHABROL	Pathologie médicale
CHEVALLIER	Pathologie médicale.
DE GAUDART D'ALLAINES	Pathologie chirurgicale.
DOGNON	Physique.
DONZELOT	Pathologie médicale.
ÉCALLE	Obstétrique.
FEY	Urologie.
GARNIER	Pathologie expérimentale.
GASTINEL	Bactériologie.
GATELLIER	Pathologie chirurgicale.
GIROUD	Histologie.
HARVIER	Pathologie médicale.
HOVELACQUE	Anatomie.
HUTINEL	Pathologie médicale.
JOANNON	Hygiène.
JOYEUX	Parasitologie.
LABBÉ (Henri)	Chimie biologique.
LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale.
LEMAITRE	Oto-rhino-laryngologie.
LEROUX	Anatomie pathologique.
LEVEUF	Pathologie chirurgic.
LÉVY-VALENSI	Neuro-psychiâtrie.
LIAN	Pathologie médicale.
MERCIER (Fern.)	Pharmacologie.
MILLOT	Histologie.
MONDOR	Pathologie chirurgic.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET	Pathologie chirurgic.
MOURE	Pathologie chirurgic.
MULON	Histologie.
OBERLING	Anatomie pathologiq
OLIVIER	Anatomie.
PIÉDELIÈVRE	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
QUÉNU	Pathologie chirurgicale.
RICHET	Physiologie.
SÉZARY	Dermatologie et syphiligraphie.
VALLERY-RADOT (Pasteur)	Pathologie médicale.
VAUDESCAL	Obstétrique.
VELTER	Ophtalmologie.
VERNE	Histologie.
VIGNES	Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.	
BUSQUET	Pharmacologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.
LEQUEUX	Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
RETTERER	Histologie
ZIMMERN	Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM	
ALGLAVE	Clinique chirurgicale.	LÉVY-SOLAL. . .	Clinique obstétricale.
AUVRAY.	Clinique chirurgicale.	LÉRI.	Clinique médicale.
BASSET	Clinique chirurgicale	METZGER	Clinique obstétricale.
CHEVASSU. . . .	Clinique chirurgicale.	MOCQUOT. . . .	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE. .	Clinique médicale.	PROUST	Clinique chirurgicale.
LE LORIER. . . .	Clinique obstétricale.	SCHWARTZ . . .	Clinique chirurgicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire	Chargé du cours de chirurgie orthopédiqu chez l'adulte pour les accidents du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT.	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEILL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. le Professeur Marcel LABBÉ

Professeur de clinique Médicale a la Faculté
de Médecine de Paris
Médecin a l'hopital de la Pitié
Membre de l'Académie de Médecine

A MES MAITRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE GENÈVE

MEIS ET AMICIS

Introduction

Depuis qu'on a constaté la présence dans l'organisme de la créatine et de la créatinine et la faculté que possède le rein de les éliminer par l'urine, on s'est demandé si ces corps si voisins chimiquement avaient une destinée physiologique indépendante ou s'il se produisait, au contraire, des transformations d'une forme à l'autre et des états d'équilibre dus à différents facteurs physico-chimiques. Ces deux opinions ont été tour à tour défendues, mais il ne semble pas douteux, à la suite des recherches de VAN HOOGENHUYZE, et VERPLOEGH, de PEKELHARING et VAN HOOGENHUYZE, de TOWLES et VŒGTLIN, que la créatine introduite dans le corps par voie buccale ou parentérale peut se retrouver dans l'urine sous forme de créatinine ou réciproquement. Plus récemment, HAHN et MEYER ont même soutenu que la créatinine urinaire pourrait provenir exclusivement de la créatine musculaire.

En analysant les urines de nombreux sujets, on s'est aperçu (FOLIN) que l'homme normal, soumis à un régime qui ne lui apporte pas de corps créatiniques préformés, n'élimine pas de créatine mais seu-

lement de la créatinine. La créatine apparaît, par contre, dans divers états pathologiques : insuffisance hépatique, diabète, inanition, c'est-à-dire en particulier dans des conditions qui produisent un état d'acidose.

C'est cette circonstance qui m'a engagé à chercher si une acidose artificiellement provoquée aurait une influence sur la teneur de l'urine en créatine, spécialement par rapport au taux de créatinine.

Je tiens à remercier tout spécialement ici M. le professeur Marcel Labbé pour l'aimable façon dont il m'a accueilli dans son service et dans son laboratoire depuis plusieurs années et M. le docteur Justin Besançon pour les conseils qu'il m'a prodigués au cours de ce travail.

Dosage de la Créatine et de la Créatinine

Il convient de décrire d'abord brièvement la méthode de dosage qui m'a servi dans le présent travail.

La créatine est l'acide méthylguanidine-acétique $C_4H_9N_3O_2$ ou

$$\begin{array}{l} NH = C - NH_2 \\ \quad\quad\quad | \\ CH_2 - N - CH_2 - COOH. \end{array}$$

Elle a été découverte dans la viande par Chevreul en 1834. Son poids moléculaire est 131. On la trouve surtout dans le tissu musculaire et on tend à admettre depuis van Hoogenhuyze et Verploegh que c'est un produit du métabolisme des organes.

La créatinine est l'anhydride interne de la créatine $C_4H_7N_3O$ ou

$$\begin{array}{l} NH = C - NH \diagdown \\ \quad\quad\quad | \quad\quad\quad CO \\ CH_3 - N - CH_2 \diagup \end{array}$$

Découverte par Pettenkofer dans l'urine en 1844, c'est Liebig qui lui a donné son nom (1847). Son poids moléculaire est 113. Normalement, il ne

s'en trouve que de très faibles quantités dans le sang, mais c'est elle qui se présente de façon prédominante ou même exclusive dans l'urine des mammifères.

Différents procédés de dosage ont été proposés pour ces corps. La méthode de NEUBAUER, perfectionnée par SALKOWSKI, consiste à précipiter la créatinine en la combinant au chlorure de zinc, avec lequel elle forme un complexe défini, et à peser le précipité après purification. Le rendement n'est malheureusement pas très satisfaisant, et on a généralement renoncé à ce procédé depuis que FOLIN a donné une méthode colorimétrique qui, malgré les inconvénients inhérents à toute méthode colorimétrique, permet une approximation suffisante.

Les nombreux auteurs (entre autres VAN HOOGENHUYZE et VERPLOEGH ; BINET, DEFFINS et RATHERY ; MLLE WAHL) qui ont repris cette question ont confirmé les données de FOLIN et recommandé de suivre exactement la technique qu'il a énoncée dès le début. Seules les remarques de FROELICH-VOGEL sont un peu discordantes, mais on peut se demander s'il n'a pas travaillé avec une solution étalon un peu différente, vu qu'il n'en indique pas le taux exact.

La technique originale est la suivante : 10 cm^3 d'urine sont additionnés de 15 cm^3 d'une solution d'acide picrique à 1,2 % et de 5 cm^3 de soude caustique à 10 %. Après 6 à 10 minutes, on dilue à 500 cm^3 et on compare au colorimètre de Duboscq avec

une solution de bichromate de potassium $\frac{n}{2}$, soit à 24 g. 54 par litre, prise sous une épaisseur de 8 mm. Le calcul se fait d'après cette donnée empirique que si l'urine renferme 1 o/oo de créatinine, c'est une épaisseur de 8 mm. de la solution colorée qui correspond à la teinte étalon.

Folin insiste sur le fait que cette relation numérique n'est vraie que pour la teinte fournie par une épaisseur de 8 mm. de la solution demi-normale de bichromate. Si l'on voulait faire la comparaison sur une autre teinte, on serait obligé de déterminer à nouveau le facteur à utiliser pour le calcul.

On ne peut d'ailleurs se fier qu'à des lectures effectuées entre 5 et 13 mm. et si l'urine étudiée renferme trop ou trop peu de créatinine il convient de recommencer avec une quantité de moitié ou double ou de diluer à 1 l. ou à 250 cm^3.

Folin et Doisy, Deffins ont fait remarquer qu'on doit utiliser de l'acide picrique très pur et en conserver la solution à l'abri de la lumière, de façon qu'il ne donne pas par lui-même, avec la soude caustique, un produit coloré. J'ai vérifié à cet égard la solution que j'employais en pratiquant un dosage à blanc ; dans ces conditions, la teinte obtenue était 100 fois moins intense que le témoin. Il faut remarquer que, dans ce cas, la totalité de l'acide picrique était disponible pour réagir avec la soude caustique. L'erreur qui pourrait être introduite de ce fait dans les dosages est donc insignifiante.

Une autre cause d'erreur qui a été signalée par Binet, Deffins et Rathery, et dont je n'ai pas eu à tenir compte dans mes dosages, c'est la présence dans l'urine d'acide acétylacétique.

Il m'a semblé par contre que l'intensité de la teinte n'est pas rigoureusement proportionnelle au taux de créatinine, même dans les limites étroites prescrites par Folin, et qu'elle varie un peu suivant la dilution utilisée, de sorte que j'ai préféré établir, en faisant des dosages sur des quantités connues de créatinine, une table donnant le taux de créatinine qui correspond à chaque épaisseur de la solution, le témoin étant toujours observé sous une épaisseur de 8 mm. Mes résultats diffèrent d'ailleurs très peu des données de Folin. Quant aux chiffres de Froelich-Vogel, on les retrouve à peu près à condition de prendre pour étalon une solution non pas demi-normale, mais normale de bichromate. Il faut remarquer d'ailleurs que son tableau, si on le traduit en graphique, donne une courbe fort irrégulière.

En outre, les lectures doivent être faites dans des conditions d'éclairage aussi constantes que possible, c'est-à-dire à la lumière diffuse du jour. En effet, si l'on se sert de la lumière artificielle, comme d'une lampe électrique, les résultats trouvés sont entachés d'une erreur importante. Les teintes paraissent beaucoup plus rouges et l'égalité est obtenue avec une épaisseur moindre de la solution à doser. Pour faire, dans ces conditions, une détermi-

nation exacte, il faudrait multiplier la hauteur lue par 1,19 ou le taux de créatinine trouvé par 0,84, ou bien encore placer le témoin à 9 mm. 5 au lieu de 8 mm.

Comme quelques centimètres cubes de solution colorée suffisent pour faire la comparaison au colorimètre, il m'a semblé plus commode de réduire toutes les quantités indiquées par Folin dans la proportion de 1/10, de sorte que j'ai appliqué en général la technique suivante :

1 cm^3 d'urine (ou 2 cm^3 si l'on prévoit que la teneur en créatinine sera inférieure à 0 g. 70 par litre) est introduit dans un ballon jaugé de 50 cm^3 et additionné de 1 cm^3 5 d'acide picrique à 1,2 % et de 0 cm^3 5 de soude caustique à 10 %. On mélange et on laisse reposer pour que la teinte se développe. Au bout de 5 minutes, on complète au trait avec de l'eau. La solution, bien mélangée, est comparée au colorimètre de Duboscq avec une couche de 8 mm. d'une solution de bichromate de potassium à 24 g. 54 par litre. Comme l'œil a besoin parfois d'une certaine adaptation pour bien apprécier l'égalité des teintes, il est bon de faire plusieurs lectures jusqu'à ce que les valeurs successives ne diffèrent pas de plus de 0 mm. 2. On prend alors la moyenne de deux ou trois lectures et on obtient le taux de créatinine dans l'urine examinée au moyen de la table suivante :

Hauteur lue au colorimètre	Taux de créatinine o/oo	
	Dosage sur 1 cm3	Dosage sur 2 cm3
5	1,70	0,90
5,1	1,66	0,87
5,2	1,62	0,85
5,3	1,58	0,83
5,4	1,55	0,81
5,5	1,52	0,80
5,6	1,49	0,78
5,7	1,46	0,76
5,8	1,43	0,75
5,9	1,40	0,73
6	1,38	0,72
6,1	1,35	0,70
6,2	1,33	0,69
6,3	1,31	0,68
6,4	1,29	0,67
6,5	1,27	0,66
6,6	1,25	0,65
6,7	1,23	0,64
6,8	1,21	0,63
6,9	1,19	0,62
7	1,17	0,61
7,1	1,15	0,60
7,2	1,13	0,59
7,3	1,11	0,58
7,4	1,10	0,57
7,5	1,08	0,56
7,6	1,07	0,55
7,7	1,05	0,54

Hauteur lue au colorimètre	Taux de créatinine 0,00	
	Dosage sur 1 cm3	Dosage sur 2 cm3
7,8	1,04	0,53
7,9	1,03	0,52
8	1,01	0,52
8,2	0,99	0,51
8,4	0,96	0,49
8,6	0,94	0,48
8,8	0,92	0,47
9	0,90	0,46
9,2	0,88	0,45
9,4	0,86	0,44
9,6	0,84	0,43
9,8	0,82	0,42
10	0,80	0,41
10,2	0,78	0,40
10,4	0,77	0,40
10,6	0,75	0,39
10,8	0,74	0,38
11	0,73	0,37
11,2	0,71	0,37
11,4	0,70	0,36
11,6	0,69	0,35
11,8	0,68	0,35
12	0,66	0,34
12,2	0,65	0,33
12,4	0,64	0,33
12,6	0,63	0,32
12,8	0,62	0,32
13	0,61	0,31

Pour doser la créatine, il faut la transformer en créatinine, qu'on détermine ensuite par le procédé précédent. Folin opérait d'abord cette transformation en chauffant au bain-marie l'urine étudiée avec de l'acide chlorhydrique, mais la transformation n'est obtenue ainsi d'une façon à peu près complète qu'au bout de trois heures. Benedict et Myers ont trouvé qu'on pouvait opérer plus rapidement et plus sûrement en utilisant une température de 117° au moyen d'un autoclave.

On met donc à l'autoclave 10 cm³ d'urine avec 5 cm³ d'acide chlorhydrique normal, on porte à la température de 117°, qu'on maintient pendant un quart d'heure ; après refroidissement, on neutralise l'acide avec 5 cm³ de soude normale et on complète à 20 cm³, de façon à remplacer l'eau qui s'est évaporée (1 cm³ environ). On fait alors un dosage de créatinine, en tenant compte que l'urine est diluée de moitié. On prend donc 2 ou 4 cm³ au lieu de 1 ou 2 cm³.

Il suffit de soustraire la quantité de créatinine préformée de celle qu'on constate après traitement à l'autoclave pour avoir celle qui provient de la transformation de la créatine. On se contente même en général d'exprimer les valeurs de créatine en créatinine. Si on tient à les avoir en créatine, il faut multiplier le chiffre obtenu par le coefficient 1,16.

J'ai fait quelques essais pour m'assurer que la durée d'un quart d'heure suffisait à assurer la trans-

formation quantitative de la créatine en créatinine. En voici un exemple :

Une urine qui renferme 0,92 o/oo de créatine préformée est traitée à l'autoclave pendant 1/4 d'heure, 3/4 d'heure et 1 heure. Après cette opération, les taux de créatinine sont respectivement 1,01 : 0,97 ; 0,96. On voit donc qu'en prolongeant la chauffe on risque de détruire une partie de la créatinine.

D'autres essais m'ont montré que le bain-marie bouillant ne permet pas une transformation aussi complète, même après 3 heures. Ainsi, le taux de créatinine d'une urine a passé en 1/4 d'heure à l'autoclave de 1,08 o/oo à 1,25 o/oo, tandis que le bain-marie bouillant donnait, après 1, 2 et 3 heures, 1,16; 1,18 ; 1,19.

Historique

Il n'est pas nécessaire de revenir sur les travaux concernant la créatine et la créatinine qui ont été exécutés avant la mise au point de la méthode colorimétrique de Folin. Les anciens dosages (méthodes de Neubauer, Salkowski) sont en effet assez sujets à caution et n'ont jamais pu être appliqués, vu leur complexité, d'une façon assez suivie pour qu'on pût en tirer des conclusions péremptoires.

Sa méthode ayant été publiée en 1904, c'est l'année suivante que Folin communique les résultats de ses analyses. Il énonce en particulier la constance de l'élimination de créatinine chez les sujets soumis à un régime sans viande (1), et il admet que cette créatinine est un produit du métabolisme des protéines tissulaires. Dans les mêmes conditions, les sujets normaux n'éliminent pas de créatine et même la créatine ingérée ne se retrouve dans les urines que si elle est prise en dose massive (5 g.) ou si l'individu reçoit une alimentation azotée. Folin est

(1) « The absolute quantity of kreatinin eliminated in the urine on a meat-free diet is a constant quantity different for different individuals, but wholly independent of quantitatives changes in the total amount of nitrogen eliminated. »

ainsi amené à l'hypothèse que la créatine serait non pas un produit de déchet mais un aliment, utilisable pour l'organisme. Elle jouerait peut-être un rôle dans l'équilibre azoté du tissu vivant.

Le rôle du jeûne a été découvert simultanément par Benedict et Diefendorf et par Cathcart. Benedict et Diefendorf ont admis que la créatine trouvée alors dans l'urine provient des muscles et qu'elle est libérée par le fait que l'organisme vit aux dépens de ses propres tissus, et ils pensèrent que le métabolisme de la créatine est indépendant de celui de la créatinine. Benedict et Myers considèrent la créatine urinaire comme un produit pathologique résultant de la désintégration du tissu musculaire ou glandulaire.

Cathcart constate aussi l'apparition de créatine dans l'urine pendant le jeûne, en même temps qu'une diminution de la créatinine. Il voit là l'indice d'un trouble du métabolisme des protéines et cherche par des régimes d'hydrates de carbone ou de graisses à déterminer les conditions nécessaires à un métabolisme normal. Il s'aperçoit que la créatinurie cesse dès qu'on prend des hydrates de carbone, même en quantité relativement faible, tandis qu'elle augmente avec un régime gras.

Van Hoogenhuyze et Verploegh constatèrent que la créatine ingérée peut être éliminée sous forme de créatinine. Leur hypothèse générale est la suivante : La créatine est un produit du métabolisme de divers organes et surtout du foie. Une partie est

oxydée, une partie est transformée en créatinine. Celle-ci étant constamment éliminée par les reins, une augmentation du métabolisme élève la créatinine urinaire. La fièvre ou le jeûne, où le corps vit de ses propres tissus, font augmenter la créatine : si alors le foie ne suffit pas à la transformation, on trouve de la créatine dans l'urine.

Gottlieb et Stangassinger étudièrent l'influence de l'autolyse sur la créatine et firent des expériences de perfusion d'organes. Ils ont admis ainsi l'existence de plusieurs ferments : créatase, créatinase et ferment déshydratant, dont les effets combinés aboutiraient à un certain équilibre. D'après eux, ces ferments se trouveraient dans le foie et dans le rein. D'ailleurs, dès 1901, Gérard avait attribué à un ferment soluble la transformation de la créatine en créatinine.

Mellanby a mis en doute ces résultats, et il pense que ce n'est pas la créatinine qui provient de la créatine, mais l'inverse. Il fait remarquer que l'organisme tend en général plutôt à former une substance neutre au moyen d'une base que le contraire. Pour lui, la créatinine se formerait dans le foie, par suite du métabolisme endogène, et elle serait mise en réserve dans les muscles sous forme de créatine. Sitôt que ces réserves sont complètes, l'excédent est éliminé par les reins au fur et à mesure de sa formation.

Pekelharing et Van Hoogenhuyze, au cours d'expériences sur le lapin, ont trouvé que cet animal

éliminerait constamment de la créatine, tout au moins quand son urine est alcaline, et qu'on ferait disparaître cette créatinurie en réglant le régime alimentaire de telle façon que l'urine devienne acide. Ils proposent d'expliquer ce fait par une transformation qui se produirait dans la vessie, mais c'est assez peu proobable, car la transformation *in vitro* sous l'influence de l'alcalinité est extrêmement lente et la présence dans l'urine d'un ferment approprié est douteuse.

D'ailleurs, Mendel et Rose, expérimentant aussi sur des lapins, n'ont en général pas trouvé de créatine dans leur urine, quand elle était alcaline. Soumettant ces animaux à l'inanition, ils ont alors vu apparaître de la créatine dans l'urine, sans modification du taux de créatinine, et ils ont constaté que de petites quantités d'hydrates de carbone font cesser cette créatinurie, ce qu'on n'obtient pas avec des graisses ou des protéines. Ces auteurs pensent que la transformation de la créatine en créatinine est assurée par le foie, mais dans la mesure où cet organe a un métabolisme des hydrates de carbone normal. Rose a constaté en outre que les enfants éliminent régulièrement de la créatine.

Wolf a fait chez le chien des constatations différentes. Il est parvenu à éviter la créatinurie avec un régime de protéines et fait remarquer qu'on a parfois trouvé de la créatine malgré une assez forte ingestion d'hydrates de carbone.

Paton a apporté un argument en faveur d'une in-

terdépendance entre la créatine et la créatinine en montrant que l'urine des oiseaux renferme exclusivement le premier de ces corps. Il admet donc qu'ils ont un rôle physiologique identique.

Towles et Vœgtlin ont étudié spécialement le rôle possible du foie, sur des chiens porteurs d'une fistule d'Eck. Ils arrivent à la conclusion que ce rôle n'est pas très important. Ils pensent d'ailleurs que la créatine et la créatinine ne sont pas des termes finaux du métabolisme et qu'elles sont en partie détruites dans l'organisme.

Scaffidi, partant de l'idée que la créatine des tissus doit être la source de la créatinine de l'urine, et ayant constaté que cette transformation de la créatine en créatinine ne se produit ni dans le foie ni dans les muscles, cherche à la mettre en évidence dans le rein en perfusion, mais aboutit à un résultat négatif. La créatine mise dans le liquide de perfusion est en partie excrétée par le rein, qui se montre capable d'en élever la concentration, et en partie détruite, mais de créatinine on ne trouve pas trace.

Folin et Denis, admettant que les corps créatiniques sont liés au protoplasme des cellules, avancent d'autre part que la créatine trouvée dans le tissu musculaire pourrait être un produit *post mortem*.

A côté d'une diminution de la créatinine, Vitry a trouvé parfois de la créatine dans l'urine des tuberculeux, et cela plus fréquemment quand la maladie est plus avancée.

Une autre condition d'apparition de la créatine dans l'urine a été mise en évidence par Rathery, Binet et Deffins : c'est le diabète grave. Ils rapprochent ce fait des expériences de Cathcart, de Mendel et Rose et invoquent le rôle des hydrates de carbone (1). Ils notent qu'on trouve un certain parallélisme entre la quantité de créatine et l'intensité de l'acidose, ce terme étant d'ailleurs pris dans le sens de cétose. Ces mêmes auteurs ont constaté que la néphrite abaisse la créatinine urinaire sans faire apparaître de créatine en proportion notable ; ils pensent donc aussi que ce n'est pas le rein qui assure la transformation de la créatine en créatinine.

Underhill, faisant varier chez des lapins la réaction de l'urine par un régime approprié, trouve de la créatine quand l'urine devient acide. Au cours de l'inanition, il parvient à supprimer la créatinurie au moyen d'injections alcalinisantes. Par contre, chez le chien le bicarbonate de soude est sans influence appréciable sur la créatinurie au cours de la glycosurie phlorizique. Enfin, par l'injection d'hydrazine il provoque une hypoglycémie avec *alcalose*, et la créatine apparaît.

La question du rôle du rein est reprise en 1922 par Behre et Benedict, qui affirment qu'il n'y a jamais dans le sang que de la créatine ; celle-ci aug-

(1) « On peut relativement bien comparer le jeûne hydrocarboné expérimental au diabète consomptif. Dans ces cas, le sujet ne pouvant assimiler les hydrates de carbone, son état est assez semblable à celui du sujet normal privé de ces mêmes hydrates de carbone. »

menterait par l'ablation des reins. Ces auteurs pensent donc que le rein transforme la créatine en créatinine pour l'éliminer.

Hahn et Meyer, reprenant avec des procédés nouveaux les expériences de Gottlieb et Stangassinger, arrivent aux conclusions suivantes : Il n'y a de ferments capables d'agir sur la créatine et la créatinine ni dans les autolysats de sang, de sérum ou d'organes, ni dans l'urine de l'homme. La créatine injectée est éliminée comme telle. La créatinine éliminée par l'homme peut, pour ce qui est de l'ordre de grandeur, provenir de la créatine des tissus par l'effet de la seule réaction du milieu.

Conditions Expérimentales

Mes expériences ont porté sur un seul et même sujet, une femme de 52 ans, normale au point de vue rénal, soumise à un régime végétarien sensiblement constant.

Les dosages ont été pratiqués soit sur des échantillons d'urine fraîchement émise, soit sur l'urine de 24 heures, conservée au moyen de toluène. Pour m'assurer que dans ces conditions il ne se produisait pas de transformation spontanée de créatine en créatinine ou vice-versa dans les délais où je faisais habituellement les dosages, j'ai répété quelques déterminations à un ou deux jours de distance. Ainsi :

Urine fraîche	Créatinine	après	
(pH 6,4)	0,37 o/oo	28 heures	0,36 o/oo
(pH 4,7)	0,46 o/oo	29 »	0,45 o/oo
(pH 6,7)	0,37 o/oo	52 »	0,37 o/oo
(pH 4,8)	0,33 o/oo	53 »	0,34 o/oo

Il n'en est pourtant plus de même quand l'urine renferme une très grosse quantité de créatine. Dans une urine de jeûne renfermant 1,30 o/oo de créatinine et 1,06 o/oo de créatine, ces taux ont

passé après deux jours à 1,98 o/oo et 0,38 o/oo. Mais c'est là un cas exceptionnel.

Les modifications de l'équilibre acide-base, se traduisant par la hausse ou la baisse du pH urinaire, ont été obtenues par l'administration de bicarbonate de soude (5 ou 10 g. par jour) et de chlorure d'ammonium (2 ou 5 g. par jour). Les variations ont été comprises entre pH 4,5 et pH 7. Les déterminations étaient toujours faites sur un échantillon de l'urine de la matinée, par la méthode colorimétrique.

Résultats

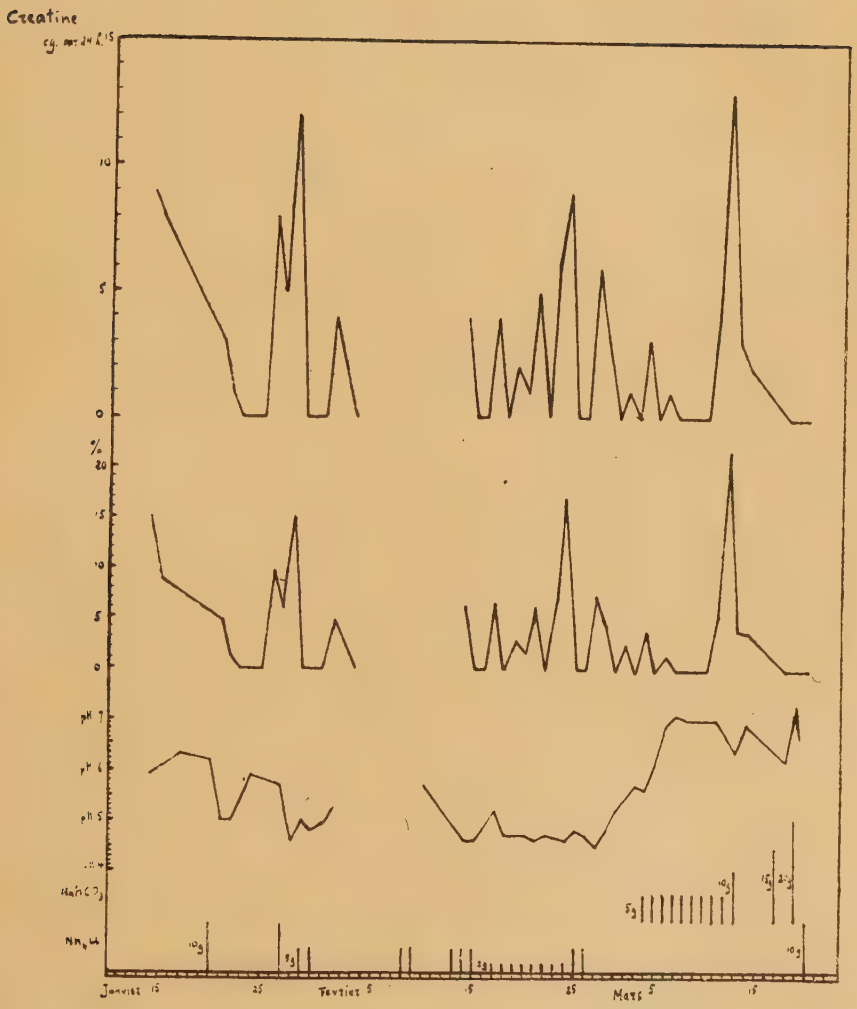
Les résultats de mes analyses sont consignés dans le tableau et le graphique ci-dessous :

Dates		pH de l'urine	Créatine par l. g.	Créatine par 24 h. g.	Créatine o/o de corps créatin. totaux
14 janvier		5,9	0,19	0,09	15,0
15 —			0,09	0,08	8,9
21 —	NH_4Cl 10 g.	5,0	0,04	0,03	4,9
22 —		5,0	0,01	0,01	1,1
23 —		5,4	0	—	—
24 —		5,9	0	—	—
25 —			0	—	—
26 —			0,07	0,08	9,9
27 —	10 g.	5,7	0,04	0,05	6,3
28 —		4,6	0,09	0,12	15,0
29 —	5 g.	5,0	0	—	—
30 —	5 g.	4,8	0	—	—
31 —		4,9	0	—	—
1 février		5,2	0,05	0,04	4,9
3 —			0	—	—
14 —	5 g.	4,6	0,04	0,04	6,3
15 —	5 g.	4,6	0	—	—
16 —			0	—	—
17 —	2 g.	5,2	0,04	0,04	6,8
18 —	2 g.	4,7	0	—	—
19 —	2 g.	4,7	0,02	0,02	3,0
20 —	2 g.	4,7	0,01	0,01	1,7
21 —	2 g.	4,6	0,04	0,05	6,3
22 —	2 g.	4,7	0	—	—
23 —	2 g.		0,05	0,06	6,8

24 —		2 g.	4,6	0,09	0,09	17,3
25 —		5 g.	4,8	0	—	—
26 —		5 g.	4,7	0	—	—
27 —			4,5	0,04	0,06	7,3
28 —			4,8	0,03	0,03	4,3
1 mars			5,2	0	—	—
2 —				0,03	0,01	2,5
3 —			5,7	0	—	—
4 —	$NaHCO_3$	5 g.	5,6	0,03	0,03	4,0
5 —		5 g.	6,1	0	—	—
6 —		5 g.	6,9	0,01	0,01	1,7
7 —		5 g.	7,1	0	—	—
8 —		5 g.	7,0	0	—	—
9 —		5 g.		0	—	—
10 —		5 g.	7,0	0	—	—
11 —		5 g.	7,0	0,04	0,04	5,1
12 —		5 g.	6,7	0,14	0,13	22,0
13 —		10 g.	6,4	0,02	0,03	4,0
14 —			6,9	0,02	0,02	3,8
18 —		15 g.	6,2	0,	—	—
19 —		20 g.	7,2	0	—	—
20 —	NH_4Cl	10 g.	5,2	0	—	—

J'ai fait en outre le dosage des différents composés azotés dans les urines du 27 février (pH 4,5) et du 14 mars (pH 6,9) :

Azote :	total	uréique	ammoniacal	aminé	créatinique	
27 février	9,87	6,84	0,90	0,08	0,31 g.	par 24 h.
14 mars	8,05	6,54	0,19	0,09	0,29	


Creatine
Janvier
Février
Mars

Discussion

Il n'est pas douteux que mon hypothèse de travail, à savoir qu'une élévation de la concentration en ions hydrogène au niveau du rein aurait pour conséquence directe la créatinurie, doit être rejetée à la suite de ces recherches. En effet, si deux des fortes éliminations de créatine que j'ai constatées correspondent à pH 4,6, la plus forte de toutes s'est faite à pH 6,7, soit avec une urine moins acide que la normale. De plus, pendant la période du 18 au 28 février, alors que le pH des urines était constamment au-dessous de 5, la créatinurie a présenté de grandes fluctuations et a été plusieurs fois nulle.

Toutefois, si l'on en croit les auteurs qui se sont occupés de la question, un sujet soumis à un régime végétarien et en équilibre de poids (les extrêmes ont été 58,900 le 29 janvier et 61,400 le 13 mars) ne présente habituellement pas de créatinurie. J'ai donc été assez surpris de trouver dans les urines que j'ai analysées des quantités parfois importantes de créatine, sans que rien puisse expliquer l'apparition de ce corps. La seule chose que je puisse affirmer, c'est que cette créatinurie n'est nullement en

relation avec les variations de l'acidité urinaire. Est-ce que les doses de chlorure d'ammonium et de bicarbonate de soude que j'ai administrées ont pu avoir une lointaine répercussion sur le métabolisme de la créatine au sein même des tissus, je ne puis pas écarter formellement cette hypothèse, mais ce serait là un phénomène qui échappe entièrement aux moyens d'investigation dont nous disposons, et que le simple examen des éliminations urinaires est impuissant à mettre en évidence. Il faut d'ailleurs remarquer que j'ai trouvé de la créatine le 14 et le 15 janvier, soit avant toute modification du pH.

Si l'on cherche à confronter ces résultats avec les diverses hypothèses qui ont été formulées sur le sujet, on doit d'abord prendre garde au fait que les auteurs ont travaillé avec des espèces animales différentes. Or, le chien est un carnivore, qui a sa manière particulière de réagir à l'acidose, et le lapin un herbivore, dont l'urine est normalement alcaline. Wolf, puis Underhill, ont précisément constaté entre ces espèces des divergences importantes au sujet de la créatinurie. Rien n'est donc plus dangereux que de vouloir transporter en physiologie humaine, des constatations faites sur l'un ou l'autre de ces animaux.

Si l'on écarte en outre l'hypothèse d'une indépendance complète entre la créatine et la créatinine, qui ne peut plus guère être soutenue, et celle des ferments de Gotelieb et Stangassinger, qui a été complètement battue en brèche par Hahn et

Meyer, deux conceptions principales restent seules en présence.

On pourrait d'abord admettre avec Hahn et Meyer que la créatinine urinaire provient de la créatine des tissus, par un mécanisme purement physico-chimique. Il faut toutefois remarquer que la créatine des tissus est probablement assez étroitement liée au protoplasme et il n'est pas du tout sûr qu'elle soit sensible à la réaction ionique du milieu de la même façon que si elle se trouvait *in vitro*. D'autre part, une telle hypothèse n'expliquerait en aucune façon l'apparition de la créatine dans l'urine lorsque le métabolisme est altéré, comme dans le jeûne ou dans le diabète grave. L'acidose qui se produit alors devrait précisément avoir pour effet, si l'on s'en tient à leurs expériences, de favoriser la transformation de la créatine en créatinine. Le problème est donc autre, et si la créatinurie se présente parfois en même temps que l'acidose, elle n'en serait peut-être pas la conséquence directe.

Je me rattacherais plus volontiers à l'idée de Mellanby, qui ne semble pas avoir attiré l'attention autant qu'elle le mérite. Pour cet auteur, la créatinine provient directement du métabolisme général des protides. A ce titre, le foie contrôlerait sa formation tout comme il contrôle l'uréopoïèse. Dès sa parution dans le sang, elle serait transformée en créatine ; ce qui échappe à cette transformation serait éliminé aussitôt par le rein. Il se passerait là quelque chose de semblable à ce qui a lieu pour

l'ammoniaque, qui, si elle échappe à l'uréopoièse, est immédiatement éliminée.

Quand de grandes quantités de créatine sont ainsi formées, et qu'il s'en trouve en excès dans le sang, il en passerait dans les urines en nature. Cette hypercréatinémie peut être sous la dépendance d'une perturbation du métabolisme des protides ou des glucides (Catucart) et les perturbations de l'équilibre acide-base n'interviendraient qu'en déterminant des modifications de ce métabolisme. Le déséquilibre acide-base n'influerait donc pas directement sur la transformation de la créatinine. Et c'est précisément ce qui me semble être en accord avec mes expériences.

Conclusion

Les méthodes de dosages décrites par Folin pour la créatinine et par Benedict et Meyer pour la créatine fournissent de bons résultats si l'on se conforme exactement à la technique de ces auteurs. A moins qu'on ait affaire à un acide picrique très impur, il n'est pas nécessaire, pour cette méthode, de purifier spécialement ce produit. Il faut avoir soin de faire toutes les lectures avec le même éclairage, sous peine de différences de l'ordre de 20 %. La relation numérique énoncée par Folin donne une bonne approximation, mais il peut être avantageux de procéder à un étalonnage sur des solutions connues de créatinine, la proportionnalité n'étant pas parfaite.

La créatinurie a été constatée dans des états qui, comme le jeûne et le diabète, s'accompagnent de modifications de l'équilibre acide-base. Underhill a pu expérimentalement faire apparaître la créatinurie chez des lapins en réglant le régime alimentaire de ces animaux de telle façon que leur urine devienne acide.

Il m'a donc semblé intéressant de chercher si des modifications expérimentales de l'équilibre acide-base au niveau du rein auraient pour effet de provoquer la créatinurie. Or, j'ai constaté que des modifications du pH, provoquées par l'administration successive de chlorure d'ammonium et de bicarbonate de soude, et se traduisant par l'excrétion d'une urine plus ou moins acide que la normale, ne font pas apparaître la créatine dans cette urine de façon notable.

Vu, le Doyen : *Vu, le Président :*

ROGER. LABBÉ.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

CHARLÉTY.

Bibliographie

Beiire (Jeannette Allen) and Stanley R. Benedict. — Studies in creatine and creatinine metabolism. IV. On the question of the occurence of creatinine and creatine in blood. *The Journal of biological Chemistry* LII, 11 (1922).

Benedict (Francis G.) and A. R. Diefendorf. — The Analysis of Urine in a Starving Woman. *The American Journal of Physiology* XVIII, 362 (1907).

Benedict (Francis Gano) and Victor Caryl Myers. — The determination of creatine and creatinine. *The American Journal of Physiology* XVIII, 397 (1907).

Benedict (Francis Gano) and Victor Caryl Myers. — The Elimination of creatine. *The American Journal of Physiology* XVIII, 406 (1907).

Binet (L.), Deffins et F. Rathery. — Dosage de la créatine et de la créatinine dans les urines. *Comptes-rendus de la Société de Biologie*, LXXVI, 544 (1914).

Binet (L.), Deffins et Rathery. — De l'influence de la présence dans l'urine d'acide acétylacétique sur le dosage exact de la créatinine et de la créatine par la méthode colorimétrique de Folin. *Comptes-rendus de la Société de Biologie*, LXXVII, 479 (1914).

Cathcart (E. P.). — Ueber die Zusammensetzung des Hungerharns. *Biochemische Zeitschrift* VI, 109 (1907).

Cathcart (E. P.). — On metabolism during starvation. *Journal of Physiology* XXXV, 500 (1907).

Cathcart (E. P.). — The influence of carbohydrates and fats on protein metabolism. *Journal of Physiology* XXXIX, 311 (1910).

Deffins (Maurice). — *Les corps créatiniques urinaires*. Thèse de Paris 1918-1919.

Folin (Otto). — Beitrag zur Chemie des Kreatinins und Kreatins im Harne. *Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie* XLI 223 (1904).

Folin (Otto). — Laws governing the chemical composition of urine. *The American Journal of Physiology* XIII, 66 (1905).

Folin (Otto). — A Theory of protein metabolism. *The American Journal of Physiology* XIII, 117 (1905).

Folin (Otto). — The Chemistry and Biochemistry of Kreatin and Kreatinin. *Festschrift für Olof Hammarsten* III (1906).

Folin (Otto) and W. Denis. — Protein metabolism from the standpoint of blood and tissue analysis. VII. An interpretation of creatine and creatinine in relation to animal metabolism. *The Journal of biological Chemistry* XVII, 493 (1914).

Folin (Otto) and E. A. Doisy. — Impure picric acid as a source of error in creatine and creatinine determinations. *The Journal of biological Chemistry* XXVIII, 349 (1917).

Froelich-Vogel (Ernst). — *Ueber kolorimetrische Kreatininbestrimmungen in Körperflüssigkeiten.* Thèse de Zurich, 1918.

Gérard (E.). — Transformation de la créatine en créatinine par un ferment soluble déshydratant de l'organisme. *Comptes-rendus de l'Académie des Sciences*, CXXXII, 153 (1901).

Gottlieb (R.) und R. Stangassinger. — Ueber das Verhalten des Kreatins bei der Autolyse. *Hoppe-Seyler's Zeitschrift für phpsiologische Chemie* LII, 1 (1907).

Gottlieb (R.) und R. Stangassinger. — Ueber die Bildung und Zersetzung des Kreatins bei der Durchblutung überlebender Organe. *Hoppe-Slyler's Zeitschrift für physiologische Chemie* LV, 322 (1908).

Hahn (Amandus) und Georg Meyer. — Ueber die gegenseitige Umwandlung von Kreatin und Kreatinin. IV. Die Entstehung von Kreati-

nin im Organismus. *Zeitschrift für Biologie* LXXVIII, 91 (1923).

VAN HOOGENHUYZE (C. J. C.) und H. VERPLOEGH. — Beobachtungen über die Kreatininausscheidung beim Menschen. *Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie*, XLVI, 415 (1905).

VAN HOOGENHUYZE (C. J. C.) und H. VERPLOEGH. — Weitere Beobachtungen über die Kreatininausscheidung beim Menschen. *Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie* LVII, 161 (1908).

KLERCKER (KJ. OTTO AF). — Beitrag zur Kenntnis des Kreatins und Kreatinins im Stoffwechsel des Menschen. *Biochemische Zeitschrift* III, 45 (1907).

MELLANBY (EDWARD). — Creatin and creatinin. *Journal of Physiology* XXXVI, 447 (1908).

MENDEL (LAFAYETTE B.) and WILLIAM C. ROSE. — Experimental Studies on creatine and creatinine. I. The role of the carbohydrates in creatine-creatinine metabolism. *The Journal of biological Chemistry* X, 213 (1911).

MENDEL (LAFAYETTE B.) and WILLIAM C. ROSE. — Experimental Studies on creatine and creatinine. II. Inanition and the creatine content of muscle. *The Journal of biological Chemistry* X, 255 (1911).

Paton (D. Noël). — Creatin excretion in the bird and its significance. *Journal of Physiology* XXXIX, 485 (1910).

Pekelharing (C. A.) und C. J. C. van Hoogenhuyze. — Die Ausscheidung von parenteral zugeführtem Kreatin bei Säugetieren. *Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie* LXIX, 395 (1910).

Rathery (F.), L. Binet et M. Deffins. — Créatine et créatinine urinaires chez les diabétiques. *Bulletin et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, XXXVII, 658 (1914).

Rathery, Binet et Deffins. — Etude sur les variations de la créatine et de la créatinine urinaires. *Paris Médical* XXXI, 354 (1919).

Rose (William C.). — Experimental Studies on creatine and creatinine. III. Excretion of creatine in infancy and childhood. *The Journal of biological Chemistry* X, 265 (1911).

Scaffidi (Vittorio). — Sulla parte che prende il rene alla distruzione della creatina e alla formazione della creatinina. *Archivio di fisiologia* XIII, 163 (1915).

Towles (C.) and C. Voegtlin. — Creatine and creatinine metabolism in dogs during feeding and inanition with special reference to the function of the liver. *The Journal of biological Chemistry* X, 479 (1912).

Underhill (Frank P.). — Studies in creatine metabolism. I. Possible interrelations between acidosis and creatine elimination. *The Journal of biological Chemistry* XXVII, 127 (1916).

Underhill (Frank P.). — Studies in creatine metabolism. II. The influence of alkali upon creatine elimination during inanition. *The Journal of biological Chemistry* XXVII, 141 (1916).

Underhill (Frank P.) and Emil J. Baumann. — Studies in creatine metabolism. III. The influence of alkali upon the creatinuria of phlorizin glycosuria. *The Journal of biological Chemistry* XXVII, 147 (1916).

Underhill (Frank P.) and Emil J. Baumann. — Studies in creatine metabolism. IV. The relationship of creatinuria to carbohydrate metabolism and acidosis. *The Journal of biological Chemistry* XXVII, 151 (1916).

Vitry (Georges). — Dosages de la créatinine et de la créatine dans l'urine des tuberculeux. *Association française pour l'avancement des sciences, procès-verbaux du congrès du Havre*, p. 176 (1914).

Wahl (Marcelle). — *Créatinine et créatine*. Thèse de Paris 1917-1918.

Wolf (Charles G. L.). — Creatine and creatinine metabolism. *The Journal of biological Chemistry* X, 473 (1912).

Limoges, Imprimerie Commerciale Perrette